

貯法：室温保存  
有効期間：3年劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

未熟児動脈管開存症治療剤

静注用インドメタシンナトリウム

インダシン<sup>®</sup> 静注用1mg  
INDACIN<sup>®</sup> IV 1mg

日本標準商品分類番号

872190

承認番号 21700AMY00047000

販売開始 1994年12月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1** 動脈管依存性の先天性心疾患(肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、大動脈縮窄症等)のある患児〔これらの患児では、十分な肺又は全身血流確保のために、動脈管の開存が必要であり、本剤による動脈管の閉鎖はこれらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2** 重篤な腎機能障害のある患児〔血管拡張性のプロスタグランジンによって腎血流が維持されている患児では、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- 2.3** 高度の黄疸のある患児〔ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化するおそれがある。〕
- 2.4** 消化管出血のある患児〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下、又は消化管への直接刺激作用により、消化管出血が悪化するおそれがある。〕
- 2.5** 頭蓋内出血のある患児〔頭蓋内出血が悪化するおそれがある。〕
- 2.6** 血小板減少症の患児〔血小板減少症が悪化するおそれがある。〕
- 2.7** 血液凝固障害のある患児〔血小板凝集能を抑制するため、血液凝固障害が悪化するおそれがある。〕
- 2.8** 壊死性腸炎又はその疑いのある患児〔壊死性腸炎が悪化するおそれがある。〕

**3. 組成・性状****3.1 組成**

有効成分	1バイアル中 インドメタシンとして1mg(インドメタシンナトリウム水和物として1.21mg)
------	---

**3.2 製剤の性状**

外観・性状	微黄色～黄色の粉末の凍結乾燥注射剤
-------	-------------------

pH及び浸透圧比

溶解液	単位/用量	pH	浸透圧比 <sup>注)</sup>
生理食塩液	1mg/1mL	6.0～7.5	約1
	1mg/2mL	6.0～7.5	約1
注射用水	1mg/1mL	6.0～7.5	約0.05
	1mg/2mL	6.0～7.5	約0.04

注)浸透圧比：生理食塩液に対する比

**4. 効能又は効果**

○下記疾患で保存療法(水分制限、利尿剤投与等)が無効の場合  
未熟児の動脈管開存症

**5. 効能又は効果に関連する注意**

臨床症状(呼吸困難、連続性心雑音、precordial pulsation、心肥大、肺うっ血等)又は超音波検査法で動脈管開存症と確定診断された患児にのみ、本剤の適用を考慮すること。なお、可能な限り超音波ドップラー法で動脈管開存を介した左-右シャントの存在やその程度を評価した上で、本剤の適用を考慮することが望ましい。

**6. 用法及び用量**

患児の生後時間に応じ下記の用量を12～24時間間隔で、通常3回静脈内投与する。

初回投与時の生後時間	投与量(mg/kg)		
	1回目	2回目	3回目
生後48時間未満	0.2	0.1	0.1
生後2～7日未満	0.2	0.2	0.2
生後7日以上	0.2	0.25	0.25

投与後に無尿又は著明な乏尿(尿量：0.6mL/kg/hr未満)があらわれたら、腎機能が正常化するまで次の投与は行わないこと。1あるいは2回目の投与後動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察しても差し支えない。

投与終了後48時間以上経過して、動脈管が閉鎖している場合は、追加投与の必要はない。

**・追加投与**

動脈管が再開した場合、上記の用量を12～24時間間隔で1～3回追加投与できる。追加投与後も本剤による動脈管閉鎖が得られなかった場合は、閉鎖手術を考慮する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 静脈内投与に際し、緩徐に投与すること。

**7.2** 静脈内投与の最適投与時間は確立されていないが、20～30分かけて投与することが望ましいとの報告がある。脳、上腸間膜動脈等の血流が低下し、ショック、壊死性腸炎等を起こすことがある。

**8. 重要な基本的注意**

**8.1** 本剤の使用に際しては、親又はそれに代わり得る適切な者に本剤の副作用等についてよく説明し、理解させた後、書面による同意を得てから使用すること。

**8.2** 新生児医療及び動脈管開存症の患児(未熟児)の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用すること。

**8.3** 消化器症状の副作用(消化管出血等)があらわれることがあるので、投与に際しては、残乳、腹部膨満、血便等に十分注意すること。なお、投与中は経口的な栄養(授乳)は避けることが望ましい。[11.1.2 参照]

**8.4** 消化管穿孔があらわれることがあるので、患児の状態を十分に観察し、腹部膨満等の症状があらわれた場合には、速やかに腹部のX線検査を実施する等、早期発見に留意すること。[11.1.2 参照]

**8.5** 尿量減少の発現頻度が高く、重篤な無尿を起こすことがあるので、定期的に検査を行い、腎機能に十分注意すること。[11.1.3 参照]

**8.6** 血糖値の低下を起こしやすいので、定期的に検査を行い、患児の状態を十分に観察しながら投与すること。[11.1.6 参照]

**8.7** 他のプロスタグランジン合成阻害剤と同時に投与しないこと。

**8.8** 本剤は感染症を不顕性化するおそれがあるため、患児の感染症に十分注意すること。

8.9 重篤な肝機能障害が報告されているので、検査を実施するなど肝機能に十分注意すること。

8.10 血小板凝集を阻害するおそれがあるので、血液検査を行うなど患児の出血症状の観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

8.11 本剤の投与により、インドメタシンの全身投与時と同様の副作用があらわれる可能性があるため、注意すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両親、兄弟等にインドメタシン又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)による過敏症のある患児

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 フロセミド チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド	これらの医薬品の利尿降圧作用を減弱させるおそれがある。	本剤がプロスタグランジン合成を阻害して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
ジギタリス	ジギタリスの作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、ジギタリスの腎排泄が減少するためと考えられている。
アミノグリコシド系抗生物質	アミノグリコシド系抗生物質の作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、アミノグリコシド系抗生物質の腎排泄が減少するためと考えられている。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック(0.1%)

血圧低下、チアノーゼ等があらわれることがある。

11.1.2 胃腸出血(3.2%)、下血(0.6%)、小腸及び大腸における消化管穿孔(1.0%)、イレウス(0.6%)、壊死性腸炎(0.8%)

[8.3、8.4 参照]

11.1.3 急性腎不全(0.4%)、無尿(0.4%)、尿毒症(頻度不明)、血尿(0.7%)

重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.4 播種性血管内凝固症候群等の凝固障害(0.6%)、頭蓋内出血(1.9%)、肺出血(1.0%)

致命的な頭蓋内出血が報告されている。[8.10 参照]

11.1.5 肺高血圧(0.03%)

11.1.6 低血糖(8.2%)

[8.6 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		腹部膨満、嘔吐		
肝臓		肝機能異常(AST上昇、ALT上昇)		
腎臓	尿量減少、腎機能異常(BUN上昇、血清クレアチニン上昇等)	血清カリウム上昇、低ナトリウム血症、蛋白尿	尿浸透圧の低下	尿中ナトリウム減少、尿中カリウム減少、尿中塩素減少、自由水クリアランス又は糸球体ろ過率の減少

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		血小板減少、貧血、白血球減少	血小板凝集能低下	
感染症		感染症の増悪		
その他		黄疸、ビリルビン上昇、体重増加(体液貯留)		針穿刺後の皮膚出血

注)発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1mgバイアルにつき日局生理食塩液又は日局注射用水1~2mLを加え、よく振盪して溶解する。

14.1.2 本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。

14.1.3 本剤は必ず用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

14.2.2 薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与及び反復投与

動脈管開存症の未熟児にインドメタシンナトリウム水和物(0.2mg/kg)を静脈内投与した場合の血漿中濃度半減期は、下記のとおりである(外国人データ)。

出生後時間	血漿中濃度半減期
生後7日未満(n=18)	約20時間(範囲:3~60時間)
生後7日以上(n=10)	約12時間(範囲:4~38時間)

出生時体重	血漿中濃度半減期
1,000g未満(n=10)	約21時間(範囲:9~60時間)
1,000g以上(n=18)	約15時間(範囲:3~52時間)

### 16.3 分布

#### 16.3.1 血漿蛋白結合率

インドメタシンの血漿蛋白結合率は90%であった<sup>1)</sup>(外国人データ)。

### 16.4 代謝

本剤を静注した動脈管開存症の未熟児において、未変化体、脱メチル体及び脱メチル体の抱合体、ならびに脱アシル化された4クロロ安息香酸が認められた<sup>2)</sup>(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

インドメタシンナトリウム水和物を動脈管開存症患児に静脈内投与した臨床試験において、有効率100%(21/21例)を示した。副作用発現頻度は43.5%(10/23例)であった。主な副作用は尿量減少13.0%(3/23例)、血清クレアチニン上昇13.0%(3/23例)及び低血糖13.0%(3/23例)であった<sup>3)</sup>。

### 17.2 製造販売後調査等

#### 17.2.1 使用成績調査

安全性評価対象症例3,491例中、副作用が報告されたのは1,689例(48.4%)であった。主な副作用は、尿量減少944件(27.0%)、血清クレアチニン上昇334件(9.6%)、低血糖286件(8.2%)、BUN上昇214件(6.1%)、腎機能異常184件(5.3%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤の動脈管閉鎖作用に関する詳細な作用機序は明らかにされていないが、その効果はプロスタグランジンの合成酵素阻害の結果によるものであると考えられている。

### 18.2 プロスタグランジン合成酵素阻害作用

インドメタシンのプロスタグランジン合成酵素に対する阻害活性は、ヒツジ精囊ミクロソーム分画を用いた試験において、アスピリンの166倍、フェニルブタゾンの25.2倍、メフェナム酸の4.2倍であることが認められている<sup>1)</sup>(*in vitro*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

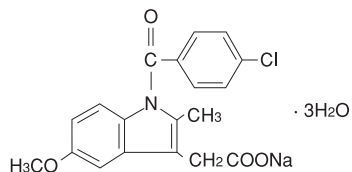
一般名：インドメタシンナトリウム水和物 (Indometacin sodium hydrate)

化学名：Sodium 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetate trihydrate

分子式： $C_{19}H_{15}ClNNaO_4 \cdot 3H_2O$

分子量：433.82

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはない。水又はエタノール(95)にやや溶けやすく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 22. 包装

1mg[1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) Flower RJ, et al : Biochem Pharmacol. 1974; 23: 1439-50
- 2) Friedman CA, et al : Dev Pharmacol Ther. 1991; 17: 1-7
- 3) 板橋家頭夫, 他 : 周産期医学. 1992; 22 (12) : 1761-71

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター  
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24  
フリーダイヤル：0120-003-140

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**  
東京都中央区新川1-17-24